

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fulvestrant Sandoz 250 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 250 mg de fulvestrant dans 5 ml de solution.

Excipient(s) à effet notoire

- Ethanol (96%) (100 mg/ml)
- Alcool benzylique (100 mg/ml)
- Benzoate de benzyle (150 mg/ml)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.
Solution limpide, incolore à jaune, visqueuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fulvestrant Sandoz est indiqué

- en monothérapie dans le traitement d'un cancer du sein à récepteurs aux œstrogènes positifs, localement avancé ou métastatique chez les femmes ménopausées :
 - qui n'ont pas été préalablement traitées par endocrinothérapie, ou
 - en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène, ou bien en cas de progression de la maladie pendant un traitement par un anti-œstrogène.
- en association avec le palbociclib pour le traitement d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux (HR) positifs, négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), localement avancé ou métastatique, chez des femmes qui ont préalablement reçu une endocrinothérapie (voir la rubrique 5.1).

Chez les femmes en préménopause ou en périménopause, le traitement en association avec le palbociclib sera associé à un agoniste de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Femmes adultes (y compris patientes âgées)

La dose recommandée est de 500 mg à des intervalles d'un mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg, administrée deux semaines après la dose initiale.

Quand Fulvestrant Sandoz est utilisé en association avec le palbociclib, veuillez consulter aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit concernant le palbociclib.

Avant le début du traitement avec l'association Fulvestrant Sandoz plus palbociclib, et pendant toute la durée de celui-ci, les femmes en pré/périménopause seront traitées avec un agoniste de LHRH conformément à la pratique clinique locale.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). La sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patientes souffrant d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et, par conséquent, il est recommandé de faire preuve de prudence chez ces patientes (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Toutefois, comme l'exposition au fulvestrant peut être augmentée, Fulvestrant Sandoz devra être utilisé avec prudence chez ces patientes. On ne dispose d'aucune donnée chez les patientes souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Fulvestrant Sandoz chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont fournies dans les rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être établie.

Mode d'administration

Fulvestrant Sandoz doit être administré en deux injections intramusculaires lentes de 5 ml (1 à 2 minutes par injection), l'une après l'autre et une dans chaque fesse (région glutéale).

Il convient de se montrer prudent en cas d'injection de fulvestrant sur le site dorsoglutéal, dû à la proximité du nerf sciatique sous-jacent.

Pour plus d'informations concernant l'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

Insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Fulvestrant Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les patientes atteintes d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Fulvestrant Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).

Etant donné que Fulvestrant Sandoz doit être administré par voie intramusculaire, il conviendra de faire preuve de prudence chez les patientes ayant des antécédents de diathèse hémorragique, de thrombopénie ou chez les patientes traitées par des anticoagulants.

Des événements thromboemboliques sont souvent observés chez les femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé et ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques réalisés sur Fulvestrant

Sandoz (voir rubrique 4.8). Cela doit être pris en compte au moment de prescrire Fulvestrant Sandoz aux patients à risque.

Des événements liés au site d'injection, dont une sciatique, une névralgie, des douleurs neuropathiques et des neuropathies périphériques, ont été rapportés lors de l'injection du fulvestrant. Il conviendra de faire preuve de prudence lors de l'administration du fulvestrant au site d'injection dorso-fessier en raison de la proximité du nerf sciatique sous-jacent (voir rubriques 4.2 et 4.8).

On ne dispose d'aucune donnée à long terme concernant l'effet du fulvestrant sur les os. En raison du mécanisme d'action du fulvestrant, il existe un risque potentiel d'ostéoporose.

L'efficacité et la sécurité de Fulvestrant Sandoz (soit en monothérapie, soit en association avec le palbociclib) n'ont pas été étudiées chez des patientes atteintes d'une maladie viscérale critique.

Quand Fulvestrant Sandoz est utilisé en association avec le palbociclib, veuillez consulter aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit concernant le palbociclib.

Interférence avec le dosage d'oestradiol par les anticorps

En raison de la similarité structurale du fulvestrant et de l'oestradiol, le fulvestrant peut interférer avec des dosages d'oestradiol par les anticorps et peut entraîner une augmentation erronée du taux d'oestradiol.

Population pédiatrique

L'utilisation de Fulvestrant Sandoz n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents, étant donné que l'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies au sein de ce groupe de patients (voir rubrique 5.1).

Excipients

Ce médicament contient de l'éthanol, de l'alcool benzylique et du benzoate de benzyle.

Ce médicament contient 1000 mg d'alcool (éthanol 96%) par dose administrée, équivalent à 100 mg/ml (10% p/v). La quantité par dose administrée de ce médicament équivaut à moins de 24 ml de bière ou 10 ml de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient 1000 mg d'alcool benzylique par dose administrée, équivalent à 100 mg/ml. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Risque accru en raison de l'accumulation chez les jeunes enfants.

Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'une insuffisance hépatique ou rénale en raison d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Ce médicament contient 1500 mg de benzoate de benzyle par dose administrée, équivalent à 150 mg/ml. Le benzoate de benzyle peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

L'augmentation de la bilirubinémie suite à son déplacement grâce à l'albumine peut accroître le risque d'ictère néonatal pouvant se transformer en ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Une étude clinique sur les interactions avec le midazolam (substrat du CYP3A4) a démontré que le fulvestrant n'inhibe pas le CYP3A4. Des études cliniques sur les interactions avec la rifampicine (inducteur du CYP3A4) et le kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) n'ont révélé aucune modification cliniquement pertinente de la clairance du fulvestrant.

Ajuster la dose n'est par conséquent pas nécessaire chez les patientes recevant du fulvestrant et des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 en concomitance.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par fulvestrant et pendant 2 ans après la dernière dose.

Grossesse

Fulvestrant Sandoz est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Il a été montré, chez la rate et la lapine, que le fulvestrant traverse la barrière placentaire après une seule injection intramusculaire. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, y compris une augmentation de l'incidence des anomalies fœtales et des décès (voir rubrique 5.3). En cas de grossesse pendant la prise de Fulvestrant Sandoz, la patiente doit être informée du danger potentiel pour le fœtus et du risque potentiel de fausse couche.

Allaitement

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Fulvestrant Sandoz. Le fulvestrant est excrété dans le lait des rates qui allaitent. On ne sait pas si le fulvestrant est excrété dans le lait maternel. Compte tenu du risque éventuel d'effets indésirables graves, induits par le fulvestrant, chez les nourrissons allaités, l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les effets de Fulvestrant Sandoz sur la fertilité n'ont pas été étudiés chez l'humain.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Fulvestrant Sandoz n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, une asthénie ayant été rapportée très fréquemment avec Fulvestrant Sandoz, les patientes présentant un tel effet indésirable devront faire preuve de prudence au moment de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Monothérapie

Cette rubrique fournit des informations basées sur tous les effets indésirables signalés dans le cadre des études cliniques, des études réalisées suite à la mise sur le marché du produit ou des déclarations spontanées. Dans l'ensemble de données groupées sur la monothérapie par le fulvestrant, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : des réactions au site d'injection, une asthénie, des nausées et une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL).

Dans le Tableau 1, les catégories de fréquence suivantes pour les effets indésirables ont été calculées en prenant en compte le groupe de patientes traitées par fulvestrant 500 mg, à partir des analyses de l'innocuité groupées d'études qui visaient à comparer le fulvestrant 500 mg avec le fulvestrant 250 mg [études CONFIRM (étude D6997C00002), FINDER 1 (étude D6997C00004), FINDER 2 (étude D6997C00006) et NEWEST (étude D6997C00003)], ou de l'étude FALCON (étude D699BC00001) seule, qui visaient à comparer le fulvestrant 500 mg avec l'anastrozole 1 mg.

Quand les fréquences diffèrent entre l'analyse d'innocuité groupée et FALCON, la fréquence la plus élevée est présentée. Les fréquences présentées dans le Tableau 1 ont été déterminées à partir de tous les effets indésirables signalés, sans tenir compte de l'évaluation de causalité par l'investigateur. La durée médiane du traitement par fulvestrant 500 mg dans tout l'ensemble de données groupées (comprenant les études mentionnées ci-dessus plus FALCON) a été de 6,5 mois.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables listés ci-après sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables signalés chez des patientes traitées en utilisant la monothérapie par le fulvestrant

Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence		
Infections et infestations	Fréquent	Infections urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Diminution du nombre de plaquettes ^e
Affections du système immunitaire	Très fréquent	Réactions d'hypersensibilité ^e
	Peu fréquent	Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie ^a
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur ^e
	Fréquent	Thromboembolie veineuse ^a
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements, diarrhée
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL) ^a
	Fréquent	Taux élevé de bilirubine ^a
	Peu fréquent	Insuffisance hépatique ^{c,f} , hépatite ^f , taux élevé de gamma-GT ^f
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruptions cutanées ^e
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs articulaires et musculo-squelettiques
	Fréquent	Mal de dos ^a
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Hémorragie vaginale ^e
	Peu fréquent	Moniliase vaginale ^f , leucorrhée ^f
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie ^a , réactions au site d'injection ^b
	Fréquent	Neuropathie périphérique ^e , sciatique ^e
	Peu fréquent	Hémorragie au point d'injection ^f , hématome au point d'injection ^f , névralgie ^{c,f}

^a Inclut des effets indésirables pour lesquels le rôle exact du fulvestrant ne peut pas être évalué en raison de la maladie sous-jacente.

^b L'expression « réactions au site d'injection » n'englobe pas les expressions « hémorragie au point d'injection », « hématome au point d'injection », « sciatique », « névralgie » et « neuropathie périphérique ».

^c Cet événement n'a pas été observé dans le cadre des études cliniques majeures (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). La fréquence a été calculée au moyen de la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour estimer la valeur. Le résultat obtenu est de 3/560 (560 étant le nombre de patients ayant participé aux études cliniques majeures), ce qui correspond à la catégorie « Effets indésirables peu fréquents ».

^d Comprend : arthralgie, et moins fréquemment douleurs musculo-squelettiques, myalgie et douleurs aux extrémités.

^e La catégorie de fréquence diffère entre l'ensemble de données d'innocuité groupées et FALCON.

^f On n'a pas observé d'effet indésirable dans FALCON.

Description de certains effets indésirables

Les descriptions ci-dessous sont basées sur l'ensemble d'analyse d'innocuité de 228 patientes qui ont reçu au moins une (1) dose de fulvestrant et 232 patientes qui ont reçu au moins une (1) dose d'anastrozole, respectivement, dans l'étude de phase 3 FALCON.

Douleurs articulaires et musculo-squelettiques

Dans l'étude FALCON, le nombre de patientes ayant signalé un effet indésirable sous forme de douleurs articulaires et musculo-squelettiques a été de 65 (31,2 %) et de 48 (24,1 %) pour les bras correspondant au fulvestrant et à l'anastrozole, respectivement. Sur les 65 patientes du bras correspondant au fulvestrant, 40 % (26/65) des patientes ont signalé des douleurs articulaires et musculo-squelettiques au cours du premier mois de traitement, et 66,2 % (43/65) des patientes au cours des 3 premiers mois de traitement. Aucune patiente n'a signalé d'événements CTCAE grade ≥ 3 ou nécessitant une réduction de la dose, une interruption de l'administration, ou une cessation du traitement en raison de ces effets indésirables.

Polythérapie avec le palbociclib

Le profil de sécurité global du fulvestrant lorsqu'il est utilisé en association avec le palbociclib est basé sur des données de 517 patientes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs, négatif pour le récepteur HER2, avancé ou métastatique, dans l'étude randomisée PALOMA3 (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) tous grades confondus signalés chez les patientes recevant le fulvestrant en association avec le palbociclib ont été : neutropénie, leucopénie, infections, fatigue, nausée, anémie, stomatite, diarrhée, thrombopénie et vomissement. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) de grade ≥ 3 ont été : neutropénie, leucopénie, infections, anémie, augmentation des taux d'ASAT, thrombopénie et fatigue.

Le Tableau 2 présente les effets indésirables issus de PALOMA3.

La durée médiane d'exposition au fulvestrant a été de 11,2 mois dans le bras fulvestrant + palbociclib et de 4,8 mois dans le bras fulvestrant + placebo. La durée médiane d'exposition au palbociclib dans le bras fulvestrant + palbociclib a été de 10,8 mois.

Tableau 2 Effets indésirables selon l'étude PALOMA3 (N=517)

Classe de systèmes d'organes Fréquence Terme préférentiel ^a	Fulvestrant + Palbociclib (N=345)		Fulvestrant + placebo (N=172)	
	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)

Infections et infestations				
<i>Très fréquent</i>				
Infections ^b	188 (54,5)	19 (5,5)	60 (34,9)	6 (3,5)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
<i>Très fréquent</i>				
Neutropénie ^c	290 (84,1)	240 (69,6)	6 (3,5)	0
Leucopénie ^d	207 (60,0)	132 (38,3)	9 (5,2)	1 (0,6)
Anémie ^e	109 (31,6)	15 (4,3)	24 (14,0)	4 (2,3)
Thrombopénie ^f	88 (25,5)	10 (2,9)	0	0
<i>Peu fréquent</i>				
Neutropénie fébrile	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
<i>Très fréquent</i>				
Appétit diminué	60 (17,4)	4 (1,2)	18 (10,5)	1 (0,6)
Affections du système nerveux				
<i>Fréquent</i>				
Dysgueusie	27 (7,8)	0	6 (3,5)	0
Affections oculaires				
<i>Fréquent</i>				
Augmentation de la sécrétion lacrymale	25 (7,2)	0	2 (1,2)	0
Vision trouble	24 (7,0)	0	3 (1,7)	0
Sécheresse oculaire	15 (4,3)	0	3 (1,7)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
<i>Fréquent</i>				
Epistaxis	25 (7,2)	0	4 (2,3)	0
Affections gastro-intestinales				
<i>Très fréquent</i>				
Nausées	124 (35,9)	2 (0,6)	53 (30,8)	1 (0,6)
Stomatite ^g	104 (30,1)	3 (0,9)	24 (14,0)	0
Diarrhée	94 (27,2)	0	35 (20,3)	2 (1,2)
Vomissements	75 (21,7)	2 (0,6)	28 (16,3)	1 (0,6)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
<i>Très fréquent</i>				
Alopécie	67 (19,4)	NA	11 (6,4)	NA
Rash ^h	63 (18,3)	3 (0,9)	10 (5,8)	0
<i>Fréquent</i>				
Sécheresse cutanée	28 (8,1)	0	3 (1,7)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
<i>Très fréquent</i>				
Fatigue	152 (44,1)	9 (2,6)	54 (31,4)	2 (1,2)
Pyrexie	47 (13,6)	1 (0,3)	10 (5,8)	0
<i>Fréquent</i>				

Asthénie	27 (7,8)	1 (0,3)	13 (7,6)	2 (1,2)
Investigations				
<i>Très fréquent</i>				
Elévation de l'ASAT	40 (11,6)	11 (3,2)	13 (7,6)	4 (2,3)
<i>Fréquent</i>				
Elévation de l'ALAT	30 (8,7)	7 (2,0)	10 (5,8)	1 (0,6)

ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; N/n = nombre de patientes ; NA = Non applicable

a Les termes préférentiels (PT) sont répertoriés selon MedDRA 17.1.

b Le terme Infections inclut tous les PT de la classe de systèmes d'organes Infections et infestations.

c Le terme Neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie, neutrophiles diminués.

d Le terme Leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie, globules blancs diminués.

e Le terme Anémie inclut les PT suivants : anémie, hémoglobine diminuée, hématocrite diminué.

f Le terme Thrombopénie inclut les PT suivants : thrombopénie, numération plaquettaire diminuée.

g Le terme Stomatite inclut les PT suivants : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation muqueuse, douleur buccale, inconfort oropharyngé, douleur oropharyngée, stomatite.

h Le terme Rash inclut les PT suivants : rash, rash maculopapuleux, rash prurigineux, rash érythémateux, rash papuleux, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption cutanée toxique.

Description de certains effets indésirables

Neutropénie

Chez les patientes recevant le fulvestrant en association avec le palbociclib dans l'étude PALOMA3, une neutropénie tous grades confondus a été signalée chez 290 patientes (84,1 %), une neutropénie de grade 3 a été signalée chez 200 patientes (58,0 %), et une neutropénie de grade 4 a été signalée chez 40 (11,6 %) patientes. Dans le bras correspondant au fulvestrant + placebo (n=172), une neutropénie tous grades confondus a été signalée chez 6 patientes (3,5%). On n'a pas signalé de neutropénie de grade 3 et 4 dans le bras correspondant au fulvestrant + placebo.

Chez les patientes recevant le fulvestrant en association avec le palbociclib, le temps médian écoulé jusqu'au premier épisode de neutropénie tous grades confondus a été de 15 jours (intervalle : 13-512 jours) et la durée médiane de la neutropénie de grade ≥ 3 a été de 16 jours. Une neutropénie fébrile a été signalée chez 3 (0,9 %) patientes recevant le fulvestrant en association avec le palbociclib.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

On a signalé des cas isolés de surdosage avec le fulvestrant chez l'humain. En cas de surdosage, un traitement symptomatique de soutien est recommandé. Des études réalisées auprès des animaux ont montré qu'aucun effet – autre que ceux liés directement ou indirectement à l'activité anti-œstrogénique – n'a été mis en évidence avec des doses plus élevées de fulvestrant (voir rubrique 5.3).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : endocrinothérapie, anti-œstrogènes, code ATC : L02BA03

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le fulvestrant est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes, doté d'une affinité comparable à l'œstradiol. Le fulvestrant bloque les actions trophiques des œstrogènes sans avoir une quelconque activité agoniste partielle (comme les œstrogènes). Le mécanisme d'action est associé à une régulation à la baisse des taux de récepteurs aux œstrogènes.

Des études cliniques réalisés auprès de femmes ménopausées, présentant un cancer primitif du sein, ont montré que le fulvestrant régule à la baisse, de manière considérable, le taux de récepteurs aux œstrogènes dans les tumeurs à récepteurs aux œstrogènes positifs, en comparaison avec le placebo. Une diminution significative de l'expression des récepteurs à la progestérone cohérente avec un manque d'activité agoniste œstrogénique intrinsèque a également été observée. En outre, il a été démontré que le fulvestrant 500 mg régule à la baisse le taux de récepteurs aux œstrogènes et la prolifération du marqueur Ki67, dans une plus large mesure que le fulvestrant 250 mg, dans le cadre d'un traitement néoadjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées.

Efficacité et sécurité cliniques dans le cancer du sein à un stade avancé

Monothérapie

Une étude clinique de phase III a été réalisée chez 736 femmes ménopausées, présentant un cancer du sein à un stade avancé, dont la maladie a récidivé pendant ou après une endocrinothérapie adjuvante ou dont la maladie a progressé suite à une endocrinothérapie pour une maladie avancée. L'étude a inclus 423 patientes dont la maladie avait récidivé ou progressé dans le cadre d'un traitement anti-œstrogène (sous-groupe AE) et 313 patientes dont la maladie avait récidivé ou progressé dans le cadre d'un traitement par un inhibiteur de l'aromatase (sous-groupe IA). Cette étude a comparé l'efficacité et la sécurité du fulvestrant 500 mg (n=362) avec celles du fulvestrant 250 mg (n=374). La survie sans progression (SSP) était le critère d'évaluation principal ; les critères secondaires d'évaluation clés de l'efficacité comprenaient le taux de réponse objective (TRO), le taux de bénéfice clinique (TBC) et la survie globale (SG). Les résultats de l'étude CONFIRM en matière d'efficacité sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 Récapitulation des résultats du principal critère d'évaluation de l'efficacité (SSP) et des critères d'évaluation secondaires clés de l'efficacité dans l'étude CONFIRM

Variable	Type d'évaluation ; comparaison des traitements	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparaison entre les groupes (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)		
				Rapport des taux d'incidence	IC à 95 %	Valeur p
SSP	Médiane de K-M en mois ; rapport des taux d'incidence					
Toutes les patientes		6,5	5,5	0,80	0,68 – 0,94	0,006
- sous-groupe AE (n=423)		8,6	5,8	0,76	0,62 – 0,94	0,013
- sous-groupe IA (n=313) ^a		5,4	4,1	0,85	0,67 – 1,08	0,195
SG ^b	Médiane de K-M en mois ; rapport des taux d'incidence					

Toutes les patientes	26,4	22,3	0,81	0,69 – 0,96	0,016 ^c
- sous-groupe AE (n=423)	30,6	23,9	0,79	0,63 – 0,99	0,038 ^c
- sous-groupe IA (n=313)^a	24,1	20,8	0,86	0,67 – 1,11	0,241 ^c

Variable	Type d'évaluation ; comparaison des traitements	Fulvestrant 500 mg (N=362)	Fulvestrant 250 mg (N=374)	Comparaison entre les groupes (Fulvestrant 500 mg/Fulvestrant 250 mg)	
				Différence absolue en %	IC à 95 %
Taux de réponse objective^d	% de patientes présentant une RO ; différence absolue en %				
Toutes les patientes		13,8	14,6	-0,8	-5,8 – 6,3
- sous-groupe AE (n=296)		18,1	19,1	-1,0	-8,2 – 9,3
- sous-groupe IA (n=205)^a		7,3	8,3	-1,0	-5,5 – 9,8
TBC^e	% de patientes présentant un BC ; différence absolue en %				
Toutes les patientes		45,6	39,6	6,0	-1,1 – 13,3
- sous-groupe AE (n=423)		52,4	45,1	7,3	-2,2 – 16,6
- sous-groupe IA (n=313)^a		36,2	32,3	3,9	-6,1 – 15,2

- Le fulvestrant est indiqué chez les patientes dont la maladie a récidivé ou progressé dans le cadre d'un traitement anti-œstrogène. Les résultats du sous-groupe IA ne sont pas concluants.
- La SG est présentée pour les analyses finales de la survie à 75 % de maturité.
- Valeur nominale de p, sans ajustement effectué pour la multiplicité entre les analyses initiales de la survie globale à 50 % de maturité et les analyses de la survie mises à jour à 75 % de maturité.
- Le TRO a été évalué auprès des patientes chez lesquelles une réponse était évaluable à l'inclusion (c.-à-d. celles avec une maladie mesurable à l'inclusion : 240 patientes au sein du groupe traité par fulvestrant 500 mg et 261 patientes au sein du groupe traité par fulvestrant 250 mg).
- Patientes dont la meilleure réponse objective est une réponse complète, une réponse partielle ou une stabilité de la maladie \geq 24 semaines.

SSP : survie sans progression / TRO : taux de réponse objective / RO : réponse objective / TBC : taux de bénéfice clinique / BC : bénéfice clinique / SG : survie globale / K-M : Kaplan-Meier / IC : intervalle de confiance / IA : inhibiteur de l'aromatase / AE : anti-œstrogène.

Une étude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle, à double placebo, portant sur le fulvestrant 500 mg par comparaison avec l'anastrozole 1 mg, a été réalisée chez des femmes ménopausées présentant un cancer du sein à récepteurs aux œstrogènes positifs et/ou à récepteurs à la progestérone positifs, localement avancé ou métastatique, qui n'avaient pas été traitées auparavant par hormonothérapie. Un total de 462 patientes ont été randomisées 1:1 séquentiellement pour recevoir soit

le fulvestrant 500 mg, soit l'anastrozole 1 mg.

La randomisation a été stratifiée en fonction du stade de la maladie (localement avancée ou métastatique), du suivi préalable d'une chimiothérapie pour une maladie avancée et de la présence d'une maladie mesurable.

Le principal critère d'évaluation d'efficacité de l'étude était la survie sans progression (SSP), évaluée par l'investigateur selon RECIST 1.1 (critères d'évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides). Les critères secondaires clés d'évaluation de l'efficacité comprenaient la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO).

Les patientes enrôlées dans cette étude avaient un âge médian de 63 ans (intervalle 36-90). La majorité des patientes (87,0 %) présentaient une maladie métastatique à la situation de référence. Cinquante-cinq pour cent (55,0 %) des patientes présentaient une métastase viscérale à la situation de référence. Un total de 17,1% des patientes avaient suivi préalablement une chimiothérapie pour une maladie avancée ; 84,2 % des patientes présentaient une maladie mesurable.

Des résultats uniformes ont été observés dans la majorité des sous-groupes de patientes prédéterminés. Pour le sous-groupe de patientes présentant une maladie limitée à des métastases non viscérales (n=208), le rapport des taux d'incidence était de 0,592 (IC à 95 % : 0,419, 0,837) pour le bras correspondant au fulvestrant par comparaison avec le bras correspondant à l'anastrozole. Pour le sous-groupe de patientes présentant des métastases viscérales (n=254), le rapport des taux d'incidence était de 0,993 (IC à 95 % : 0,740, 1,331) pour le bras correspondant au fulvestrant par comparaison avec le bras correspondant à l'anastrozole. Les résultats d'efficacité de l'étude FALCON sont présentés dans le Tableau 4 et dans la Figure 1.

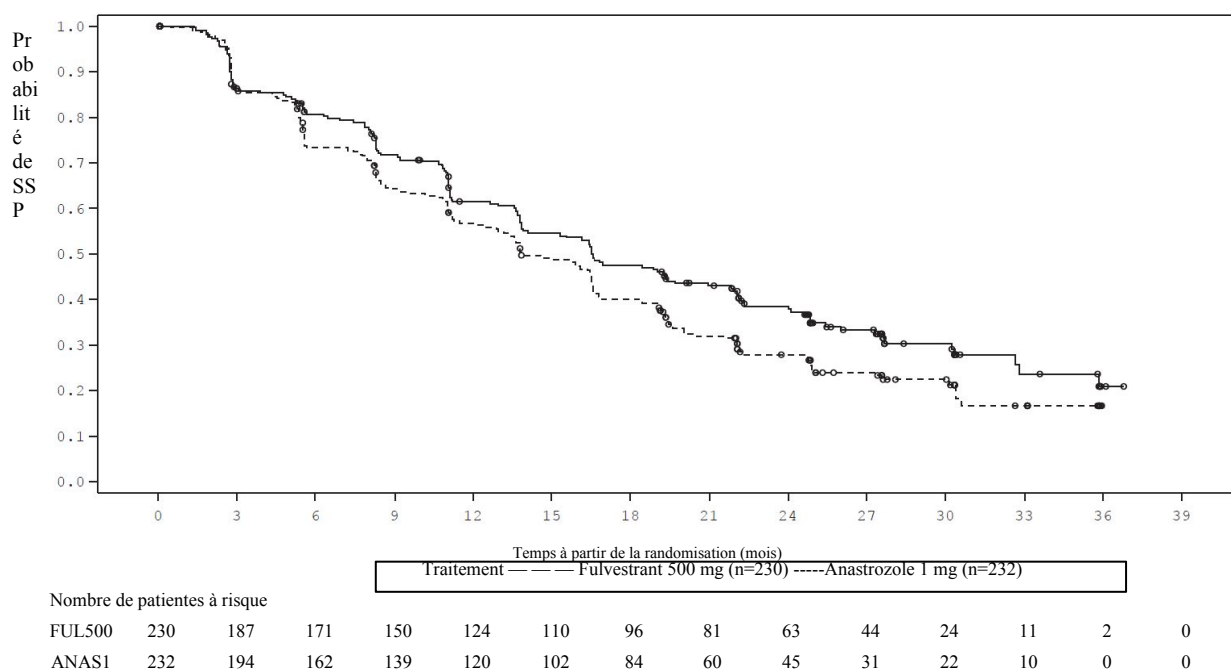
Tableau 4 Récapitulation des résultats du principal critère d'efficacité (SSP) et des critères secondaires clés d'évaluation de l'efficacité (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter (ITT)) – étude FALCON

	Fulvestrant 500 mg (N=230)	Anastrozole 1 mg (N=232)
Survie sans progression		
Nombre d'événements SSP (%)	143 (62,2 %)	166 (71,6 %)
Rapport des taux d'incidence SSP (IC à 95 %) et valeur p	Rapport des taux d'incidence 0,797 (0,637 - 0,999) p = 0,0486	
SSP médiane [mois (IC à 95 %)]	16,6 (13,8, 21,0)	13,8 (12,0, 16,6)
Nombre d'événements SG*	67 (29,1 %)	75 (32,3 %)
Rapport des taux d'incidence SG (IC à 95 %) et valeur p	Rapport des taux d'incidence 0,875 (0,629 - 1,217) p = 0,4277	
TRO**	89 (46,1 %)	88 (44,9 %)
Rapport des cotes TRO (IC à 95 %) et valeur p	RO 1,074 (0,716 – 1,614) p = 0,7290	
Durée de réponse médiane (mois)	20,0	13,2
TBC	180 (78,3 %)	172 (74,1 %)
Rapport des cotes TBC (IC à	RO 1,253 (0,815 – 1,932)	

* (31 % de maturité) - ce n'est pas l'analyse finale de la SG

** pour les patientes présentant une maladie mesurable

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter (ITT)) – étude FALCON



Deux études cliniques de phase 3 ont été réalisées chez un total de 851 femmes ménopausées, présentant un cancer du sein à un stade avancé, dont la maladie a récidivé pendant ou après une endocrinothérapie adjuvante ou dont la maladie a progressé suite à une endocrinothérapie pour une maladie avancée. Soixante-dix-sept pour cent (77 %) de la population de l'étude présentait un cancer du sein à récepteurs aux œstrogènes positifs. Ces études cliniques ont comparé la sécurité et l'efficacité d'une administration mensuelle de fulvestrant 250 mg en comparaison à une administration quotidienne de 1 mg d'anastrozole (inhibiteur de l'aromatase). Globalement, une dose mensuelle de 250 mg de fulvestrant était au moins aussi efficace que l'anastrozole en termes de survie sans progression, de réponse objective et de délai jusqu'au décès. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant ces critères d'évaluation entre les deux groupes de traitement. La survie sans progression était le principal critère d'évaluation. Une analyse combinée des deux études a montré que 83 % des patientes ayant reçu le fulvestrant ont vu leur maladie progresser, en comparaison avec 85 % des patientes ayant reçu l'anastrozole. Une analyse combinée des deux études a montré que le rapport des taux d'incidence du fulvestrant 250 mg par rapport à l'anastrozole pour la survie sans progression était de 0,95 (IC à 95 % : 0,82 à 1,10). Le taux de réponse objective pour le fulvestrant 250 mg était de 19,2 % par rapport à 16,5 % pour l'anastrozole. Le délai médian jusqu'au décès était de 27,4 mois pour les patientes traitées par fulvestrant et de 27,6 mois pour les patientes traitées par anastrozole. Le rapport des taux d'incidence du fulvestrant 250 mg par rapport à l'anastrozole pour le délai jusqu'au décès était de 1,01 (IC à 95 % : 0,86 à 1,19).

Polythérapie avec le palbociclib

Une étude multicentrique de phase 3, internationale, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, du fulvestrant 500 mg plus palbociclib 125 mg par comparaison avec le fulvestrant 500 mg plus placebo a été réalisée chez des femmes présentant un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs, négatif pour le récepteur HER2, localement avancé, ne se prêtant pas à une résection ou à une radiothérapie avec intention curative, ou un cancer du sein métastatique, indépendamment de leur état ménopausique, chez lesquelles on a observé une progression de la maladie après une endocrinothérapie préalable dans le contexte d'un traitement (néo)adjuvant ou au stade métastatique.

Un total de 521 femmes en pré/périménopause et ménopausées ayant vu leur maladie progresser dans les 12 mois après la fin d'une endocrinothérapie adjuvante ou dans le mois suivant une

endocrinothérapie préalable pour une maladie avancée, ont été randomisées 2:1 pour recevoir fulvestrant plus palbociclib ou fulvestrant plus placebo et stratifiées en fonction de la sensibilité documentée à une hormonothérapie préalable, de leur état ménopausique au moment de leur inclusion dans l'étude (soit en pré/périménopause, soit ménopausées), et de la présence de métastases viscérales. Les femmes en pré/périménopause ont reçu de la goséréline, un agoniste de LHRH. Les patientes présentant une propagation viscérale avancée/métastatique, symptomatique, qui présentaient un risque de complications mettant en jeu le pronostic vital à court terme (y compris les patientes présentant des épanchements incontrôlés importants [pleuraux, péricardiques, péritonéaux], une lymphangite pulmonaire, et une atteinte de plus de 50 % du foie), n'ont pas été éligibles pour un enrôlement dans l'étude.

Les patientes ont continué à recevoir le traitement assigné jusqu'à une progression objective de la maladie, une détérioration symptomatique, une toxicité inacceptable, un décès, ou le retrait du consentement, le premier événement survenu quel qu'il soit.

Le cross-over entre les bras de traitement n'a pas été autorisé.

Il y avait une bonne correspondance, sur le plan des données démographiques et des caractéristiques pronostiques à la situation de référence, entre les patientes du bras correspondant au fulvestrant plus palbociclib et les patientes du bras correspondant au fulvestrant plus placebo. L'âge médian des patientes enrôlées dans cette étude était de 57 ans (intervalle 29, 88). Dans chaque bras de traitement, la majorité des patientes étaient de race blanche, présentaient une sensibilité documentée à une hormonothérapie préalable, et étaient ménopausées. Environ 20 % des patientes étaient en pré/périménopause. Toutes les patientes avaient reçu une thérapie systémique préalable et la plupart des patientes dans chaque bras de traitement avaient suivi préalablement une chimiothérapie pour leur diagnostic primaire. Plus de la moitié (62 %) avaient un indice fonctionnel ECOG de 0, 60 % présentaient des métastases viscérales, et 60 % avaient suivi plus d'une hormonothérapie préalable pour leur diagnostic primaire.

Le principal critère d'évaluation de l'étude était la survie sans progression (SSP), évaluée par l'investigateur selon RECIST 1.1. Les analyses SSP à l'appui étaient basées sur un examen radiologique central indépendant. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient : RO, TBC, survie globale (SG), sécurité et temps jusqu'à détérioration dans le critère d'évaluation de la douleur.

L'étude a atteint son principal critère d'évaluation, nommément le prolongement de la SSP évaluée par l'investigateur, à l'analyse intérimaire conduite sur 82 % des événements SSP prévus ; les résultats ont franchi la limite d'efficacité prédéterminée de Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), en démontrant un prolongement statistiquement significatif de la SSP et un effet thérapeutique significatif sur le plan clinique. Des données d'efficacité actualisées plus matures sont présentées dans le Tableau 5.

Après une période de suivi médiane de 45 mois, l'analyse finale de la SG a été effectuée sur la base de 310 événements (60% des patients randomisés). Une différence de 6,9 mois a été observée au niveau de la SG médiane dans le bras palbociclib plus fulvestrant par rapport au bras placebo plus fulvestrant ; ce résultat n'était pas statistiquement significatif au seuil de significativité prédéfini de 0,0235 (test unilatéral). Dans le bras placebo plus fulvestrant, 15,5% des patients randomisés ont reçu du palbociclib et d'autres inhibiteurs des CDK comme traitements ultérieurs post-progression.

Les résultats de la SSP évaluée par l'investigateur et les données de SG finales provenant de l'étude PALOMA-3 sont présentés dans le Tableau 5. Les courbes de Kaplan-Meier correspondantes sont représentées au Figures 2 et 3, respectivement.

Tableau 5 Résultats d'efficacité – étude PALOMA3 (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter)

	Analyse actualisée (date limite 23 octobre 2015)	
	Fulvestrant plus palbociclib (N=347)	Fulvestrant plus placebo (N=174)
Survie sans progression		
Médiane [mois (IC à 95 %)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Rapport des taux d'incidence (IC à 95 %) et valeur p	0,497 (0,398, 0,620), p < 0,000001	
Critères d'évaluation secondaires*		
RO [% (IC à 95 %)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
RO (maladie mesurable) [% (IC à 95 %)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
TBC [% (IC à 95 %)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Survie globale (SG) finale (Au 13 avril 2018)		
Nombre d'événements (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Médiane [mois (IC à 95%)]	34,9 (28,8 ; 40,0)	28,0 (23,6 ; 34,6)
Risque relative (IC à 95%) et valeur de p†	0,814 (0,644 ; 1,029) p = 0,0429†*	

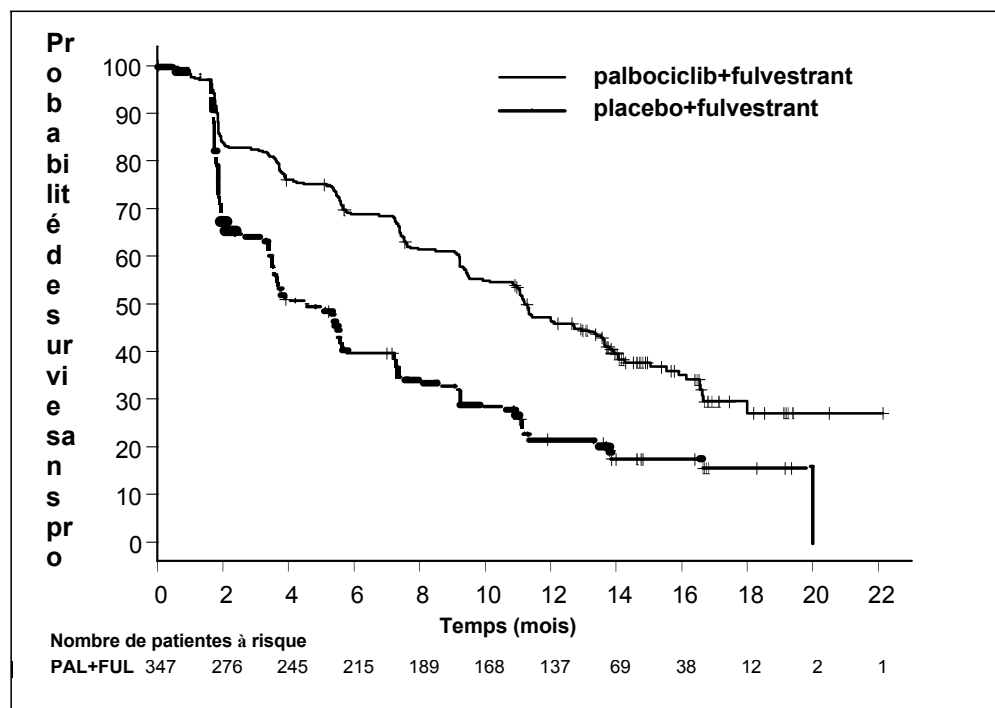
TBC = taux de bénéfice clinique ; IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patientes ; TRO = taux de réponse objective ;

Les résultats du critère d'évaluation secondaire reposent sur les réponses confirmées et non confirmées selon les critères RECIST 1.1.

* Non statistiquement significatif.

† Valeur de p unilatérale basée sur un test du log-rank stratifié par la présence de métastases viscérales et la sensibilité à l'hormonothérapie antérieure par randomisation.

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter (ITT)) - étude PALOMA3 (au 23 octobre 2015)

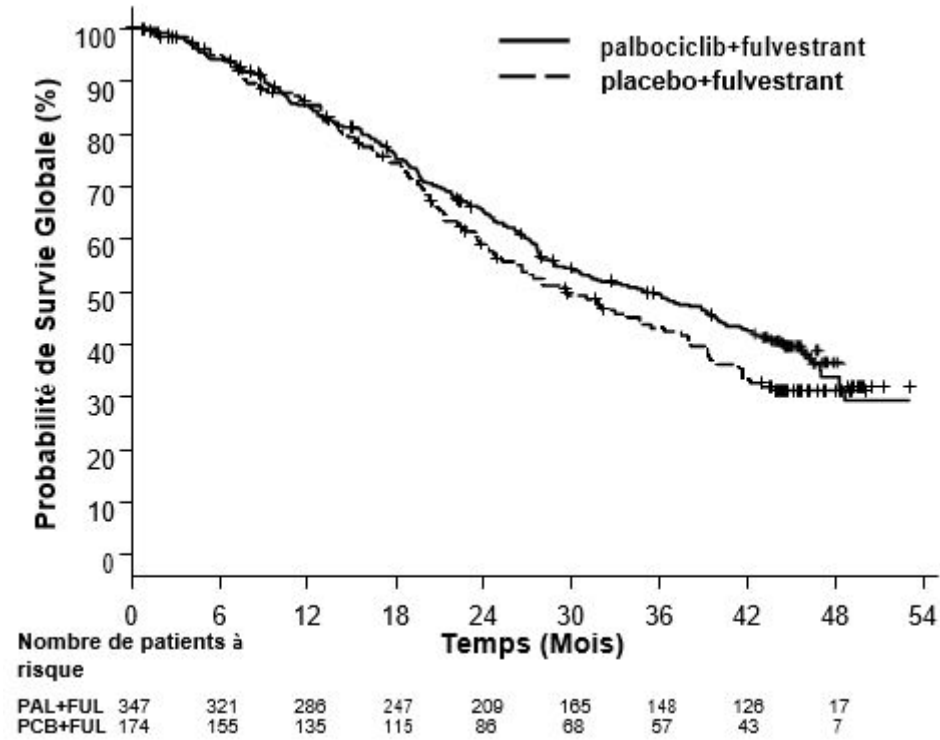


PCB+FUL	174	112	83	62	51	43	29	15	11	4	1
---------	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=placebo.

On a observé une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès dans le bras correspondant au fulvestrant plus palbociclib dans tous les sous-groupes individuels de patientes définis par les facteurs de stratification et les caractéristiques à la situation de référence. Cela était évident pour les femmes en pré/périménopause (rapport des taux d'incidence de 0,46 [IC à 95 % : 0,28, 0,75]) et les femmes ménopausées (rapport des taux d'incidence de 0,52 [IC à 95 % : 0,40, 0,66]) et les patientes présentant un site viscéral de maladie métastatique (rapport des taux d'incidence de 0,50 [IC à 95 % : 0,38, 0,65]) et un site non viscéral de maladie métastatique (rapport des taux d'incidence de 0,48 [IC à 95 % : 0,33, 0,71]). On a également observé un bénéfice indépendamment des lignes de thérapie préalables au stade métastatique, que ce soit 0 (rapport des taux d'incidence de 0,59 [IC à 95 % : 0,37, 0,93]), 1 (rapport des taux d'incidence de 0,46 [IC à 95 % : 0,32, 0,64]), 2 (rapport des taux d'incidence de 0,48 [IC à 95 % : 0,30, 0,76]), ou ≥ 3 lignes (rapport des taux d'incidence de 0,59 [IC à 95 % : 0,28, 1,22]).

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population en intention de traiter) – Etude PALOMA-3 (au 13 avril 2018)



FUL = fulvestrant ; PAL = palbociclib ; PCB = placebo.

Des paramètres d'efficacité additionnels (TRO et TRT) évalués dans des sous-groupes de patientes avec ou sans maladie viscérale sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 Résultats d'efficacité de l'étude PALOMA3 pour les maladies viscérales et non viscérales (population en intention de traiter)

	Maladie viscérale	Maladie non viscérale
--	-------------------	-----------------------

	Fulvestrant plus palbociclib (N=206)	Fulvestrant plus placebo (N=105)	Fulvestrant plus palbociclib (N=141)	Fulvestrant plus placebo (N=69)
RO [% (IC à 95 %)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TJR*, médian [mois (intervalle)]	3,8 (3,5, 16,7)	5,4 (3,5, 16,7)	3,7 (1,9, 13,7)	3,6 (3,4, 3,7)

*Résultats des réponses basés sur des réponses confirmées et non confirmées.

N = nombre de patientes ; IC = intervalle de confiance ; RO = réponse objective ; TJR = temps jusqu'à la première réponse tumorale.

Les symptômes signalés par les patientes ont été évalués au moyen du questionnaire sur la qualité de vie (QLQ)-C30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) et son module Cancer du sein (EORTC QLQ-BR23). Un total de 335 patientes dans le bras correspondant au fulvestrant plus palbociclib et 166 patientes dans le bras correspondant au fulvestrant plus placebo ont rempli le questionnaire à la situation de référence et à au moins 1 visite après la situation de référence.

Le temps jusqu'à détérioration a été prédéterminé comme le temps entre la situation de référence et la première occurrence d'une augmentation de ≥ 10 points par rapport à la situation de référence dans les scores des symptômes de douleur. L'ajout de palbociclib au fulvestrant a produit un bénéfice au niveau des symptômes, en retardant significativement le temps jusqu'à détérioration pour les symptômes de douleur par comparaison avec le fulvestrant plus placebo (médian 8,0 mois contre 2,8 mois ; rapport des taux d'incidence de 0,64 [IC à 95 % : 0,49, 0,85] ; $p < 0,001$).

Effets sur l'endomètre post-ménopausique

Les données précliniques n'indiquent pas que le fulvestrant a un effet stimulant sur l'endomètre post-ménopausique (voir rubrique 5.3). Une étude de deux semaines, réalisée chez des volontaires ménopausées en bonne santé, traitées avec 20 microgrammes d'éthinylestradiol par jour, a montré qu'un prétraitement par fulvestrant 250 mg entraînait une diminution significative de la stimulation de l'endomètre post-ménopausique, par rapport à un prétraitement par placebo ; tel que cela a été évalué par la mesure de l'épaisseur de l'endomètre par ultrasons.

Un traitement néoadjuvant jusqu'à 16 semaines chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, traitées par fulvestrant 500 mg ou fulvestrant 250 mg n'a pas entraîné de changements cliniquement significatifs de l'épaisseur de l'endomètre, indiquant une absence d'effet agoniste. Il n'y a aucune preuve d'effets indésirables sur l'endomètre chez les patientes étudiées, atteintes d'un cancer du sein. Aucune donnée sur la morphologie de l'endomètre n'est disponible.

Dans le cadre de deux études à court terme (1 et 12 semaines), menées auprès de patientes ménopausées, présentant une maladie gynécologique bénigne, aucune différence significative au niveau de l'épaisseur de l'endomètre n'a été observée entre le groupe traité par fulvestrant et le groupe traité par placebo, lors des mesures réalisées par ultrasons.

Effets sur les os

On ne dispose d'aucune donnée à long terme concernant l'effet du fulvestrant sur les os. Un traitement néoadjuvant jusqu'à 16 semaines chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, traitées par fulvestrant 500 mg ou fulvestrant 250 mg n'a pas entraîné de changements cliniquement significatifs des marqueurs sériques du renouvellement des cellules osseuses.

Population pédiatrique

L'utilisation du fulvestrant n'est pas indiquée chez les enfants. L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le fulvestrant – utilisé dans le traitement du cancer du sein – et ce, dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une étude de phase II en ouvert a évalué la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du fulvestrant chez 30 filles âgées entre 1 et 8 ans, présentant une puberté précoce progressive, associée à un syndrome de McCune-Albright (SMA). Les patientes pédiatriques ont reçu une dose intramusculaire de 4 mg/kg de fulvestrant par mois. Cette étude de 12 mois a évalué plusieurs critères d'évaluation du SMA et a montré une diminution de la fréquence des saignements vaginaux, ainsi qu'un ralentissement de l'avancée de l'âge osseux. Les concentrations minimales du fulvestrant à l'état d'équilibre, chez les enfants dans cette étude, se sont alignées à celles observées chez les adultes (voir rubrique 5.2). Aucune nouvelle préoccupation en termes de sécurité n'a été rapportée dans le cadre de cette petite étude, mais les données à 5 ans ne sont pas encore disponibles.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à l'administration du fulvestrant par injection intramusculaire de longue durée d'action, le fulvestrant est lentement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes après environ 5 jours. L'administration d'un traitement à base de fulvestrant 500 mg aboutit à des niveaux d'exposition correspondants à – ou proches de – l'état d'équilibre au cours du premier mois de l'administration (moyenne [CV] : ASC 475 ng.jours/ml [33,4 %], C_{max} 25,1 ng/ml [35,1 %], C_{min} 16,3 ng/ml [25,9 %], respectivement). A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques du fulvestrant se situent dans une marge relativement étroite, avec une différence entre les concentrations maximales et minimales qui atteint environ un facteur de 3. Suite à l'administration intramusculaire, l'exposition est environ proportionnelle à la dose, dans une marge de doses allant de 50 à 500 mg.

Distribution

Le fulvestrant est distribué rapidement et largement. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre (V_{dss}) – environ 3 à 5 l/kg – ce qui indique que la distribution est en grande partie extravasculaire. Le fulvestrant est fortement lié (99 %) aux protéines plasmatiques. Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL), les lipoprotéines de faible densité (LDL) et les lipoprotéines de haute densité (HDL) sont les principales composantes auxquelles se lie le fulvestrant. Aucune étude sur les interactions en lien avec la liaison protéique de façon compétitive n'a été réalisée. Le rôle que joue la globuline qui se lie aux hormones sexuelles (SHBG) n'a pas été déterminé.

Biotransformation

Le métabolisme du fulvestrant n'a pas été entièrement évalué, mais il implique une association de diverses voies de biotransformation éventuelles, similaires à celles des stéroïdes endogènes. Les métabolites identifiés (dont les métabolites 17-cétone, sulfone, 3-sulfate, 3- et 17-glucuronide) présentent une activité inférieure ou similaire à celle du fulvestrant dans les modèles d'études de l'activité anti-œstrogénique. Des études réalisées au moyen de préparations de foie humain et d'enzymes recombinées de source humaine indiquent que le CYP3A4 est le seul isoenzyme du cytochrome P450 impliqué dans l'oxydation du fulvestrant ; toutefois, les voies autres que la voie P450 semblent prédominantes *in vivo*. Les données *in vitro* suggèrent que le fulvestrant n'inhibe pas les isoenzymes du CYP450.

Élimination

Le fulvestrant est principalement éliminé sous forme métabolisée. L'excrétion se fait principalement dans les fèces, avec moins de 1 % de la dose excrétée dans les urines. La clairance du fulvestrant est élevée – $11 \pm 1,7$ ml/min/kg – suggérant un taux d'extraction hépatique élevé. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) après l'administration intramusculaire dépend du taux d'absorption et a été estimée à 50 jours.

Populations particulières

Dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population, visant à évaluer des données issues d'études de phase III, aucune modification du profil pharmacocinétique du fulvestrant n'a été observée par rapport à l'âge (entre 33 et 89 ans), le poids (entre 40 et 127 kg) ou la race des patientes.

Insuffisance rénale

Chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère à modérée, aucune modification cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques du fulvestrant n'a été observée.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du fulvestrant a été évaluée au cours d'une étude clinique utilisant une dose unique de fulvestrant, réalisée auprès de femmes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (scores de Child Pugh : A et B). Une dose élevée d'une formulation destinée à une injection intramusculaire, de courte durée d'action, a été utilisée. Chez les patientes présentant une insuffisance hépatique, on a observé une ASC 2,5 fois supérieure à l'ASC observée chez les femmes saines. Chez les patientes recevant du fulvestrant, on s'attend à ce qu'une augmentation de l'exposition de cette amplitude soit bien tolérée. Les femmes présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh : C) n'ont pas été étudiées.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du fulvestrant a été évaluée au cours d'une étude clinique réalisée auprès de 30 filles présentant une puberté précoce progressive, associée à un syndrome de McCune-Albright (voir rubrique 5.1). Les patientes pédiatriques étaient âgées de 1 à 8 ans et ont reçu une dose intramusculaire de 4 mg/kg de fulvestrant par mois. La moyenne géométrique (déviations standard) des concentrations minimales à l'état d'équilibre ($C_{\min,ss}$) et de l'ASC_{ss} était respectivement de 4,2 ng/ml (0,9) et de 3680 ng*h/ml (1020). Même si les données recueillies étaient limitées, les concentrations minimales du fulvestrant à l'état d'équilibre, chez les enfants, semblaient s'aligner à celles observées chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë du fulvestrant est faible.

Le fulvestrant et les autres formulations du fulvestrant ont été bien tolérés chez les espèces animales étudiées au cours d'études à doses multiples. Des réactions locales – y compris une myosite et un granulome au site d'injection – ont été attribuées au véhicule, mais la gravité de la myosite chez le lapin a été plus importante dans le groupe traité par fulvestrant que dans le groupe contrôle (solution saline). Au cours des études portant sur la toxicité du médicament, réalisées chez le rat et le chien avec des doses intramusculaires multiples, l'activité anti-œstrogénique du fulvestrant était responsable de la majeure partie des effets observés, notamment sur le système reproducteur de la femelle, mais également au niveau d'autres organes sensibles aux hormones chez les deux sexes. Une artérite au niveau d'une variété de tissus différents a été observée chez certains chiens après une administration chronique (12 mois).

Au cours des études menées chez le chien, suite à une administration orale et intraveineuse, des effets sur le système cardiovasculaire (léger allongement du segment ST sur l'ECG [voie orale] et une pause sinusale chez un chien [voie intraveineuse]) ont été observés. Ces effets sont survenus à des niveaux d'exposition supérieurs à ceux observés chez les patientes ($C_{\max} > 15$ fois) et il est probable qu'ils soient peu significatifs en matière de sécurité d'emploi chez les humains lorsque des doses cliniques sont utilisées.

Le fulvestrant n'a montré aucun potentiel génotoxique.

Des effets sur la reproduction et le développement de l'embryon/du fœtus ont été observés avec le fulvestrant à des doses similaires à celles des doses cliniques ; ces effets sont cohérents compte tenu de l'activité anti-œstrogénique du médicament. Chez le rat, une diminution réversible de la fertilité des femelles et de la survie des embryons, une dystocie et une augmentation de l'incidence des anomalies fœtales – y compris une courbure du tarse – ont été observées. Chez les lapines ayant reçu du fulvestrant, aucune grossesse n'est arrivée à terme. Des augmentations du poids placentaire et des pertes post-implantatoires ont été observées. Chez les lapines, une augmentation de l'incidence des modifications fœtales (ceinture pelvienne et 27^e vertèbre présacrée pivotant vers l'arrière).

Une étude de deux ans visant à évaluer l'oncogénicité chez les rats (administration intramusculaire du fulvestrant) a montré une augmentation de l'incidence des tumeurs ovariennes bénignes de la granulosa à des doses élevées chez les femelles – 10 mg/rat/15 jours – ainsi qu'une augmentation de l'incidence des tumeurs testiculaires à cellules de Leydig chez les mâles. Une étude de deux ans visant à évaluer l'oncogénicité chez les souris (administration quotidienne par voie orale) a montré une augmentation de l'incidence des tumeurs du stroma et/ou des cordons sexuels (tant bénignes que malignes) à des doses de 150 et 500 mg/kg/jour. A la dose sans effet pour ces événements, les niveaux d'exposition systémique (ASC) étaient, chez les rats, environ 1,5 fois et 0,8 fois supérieurs aux niveaux d'exposition attendus pour l'humain, respectivement chez les femelles et les mâles, tandis que chez les souris, ils étaient environ 0,8 fois supérieurs aux niveaux d'exposition attendus pour l'humain chez les mâles et les femelles. L'induction de telles tumeurs est cohérente avec les altérations pharmacologiques endocriniennes rétroactives des taux de gonadotropine provoquées, par les anti-œstrogènes chez les animaux qui ont des cycles hormonaux. Par conséquent, ces conclusions ne sont pas considérées comme pertinentes dans le cadre de l'utilisation du fulvestrant chez les femmes ménopausées qui souffrent d'un cancer du sein à un stade avancé.

Evaluation du risque environnemental

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le fulvestrant pourrait être capable de produire des effets néfastes sur le milieu aquatique (voir la rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ethanol (96 %)
Alcool benzylique
Benzoate de benzyle
Huile de ricin

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Fulvestrant Sandoz est présenté dans une ou deux seringues préremplies à usage unique, composées d'un cylindre en verre de type I siliconé, avec :
un système de fermeture sécurisé, un piston en caoutchouc bromobutyle siliconé, un capuchon en caoutchouc isoprène synthétique/bromobutyle, une tige de piston en polystyrène, un cran de sûreté en polypropylène.

Une aiguille stérile est également fournie avec chaque seringue préremplie.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'administration

Administrez l'injection conformément aux recommandations locales pour les injections intramusculaires de volumes importants.

REMARQUE : dû à la proximité du nerf sciatique sous-jacent, il convient de se montrer prudent en cas d'administration de Fulvestrant Sandoz au niveau du site d'injection dorsoglutéal (voir la rubrique 4.4).

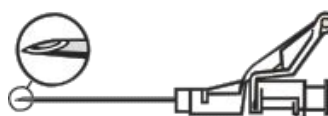
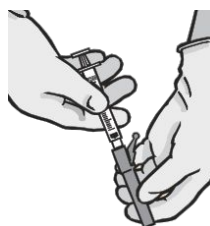
Avertissement – Ne stérilisez jamais l'aiguille de sécurité par autoclave avant utilisation. Les mains doivent rester derrière l'aiguille en tout temps pendant l'utilisation et l'élimination de l'aiguille.

Les seringues sont fournies avec une aiguille de sécurité BD SafetyGlide® ou Terumo SurGuard®.

Instructions pour l'aiguille de sécurité BD SafetyGlide®

Pour chacune des deux seringues :

- Retirez doucement l'aiguille et la seringue de l'emballage.
- Retirez le capuchon protecteur à l'extrémité du cylindre de la seringue.
- Ouvrez l'emballage extérieur de l'aiguille de sécurité (BD SafetyGlide). Attachez l'aiguille de sécurité au Luer-Lock.
- Tournez pour fixer l'aiguille au raccord Luer. Tournez jusqu'à ce que l'aiguille soit bien fixée.
- Tirez sur le protège-aiguille d'un coup pour éviter d'endommager la pointe de l'aiguille.
- Retirez la gaine de l'aiguille.
- Tout en maintenant la seringue avec l'aiguille pointée vers le haut, appuyez doucement sur le poussoir jusqu'à ce que le médicament soit dans la partie supérieure de la seringue. Il ne doit pas y avoir d'air dans le cylindre de la seringue.
- Administrez lentement (1-2 minutes/par injection), par voie intramusculaire, dans le muscle fessier. Par souci de commodité pour l'utilisateur, le biseau de l'aiguille est orienté vers le haut, du côté du bras de levier.



- Après l'injection, activez immédiatement le mécanisme de protection en poussant avec un seul doigt le bras de levier à activer.

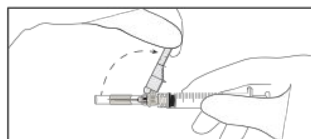
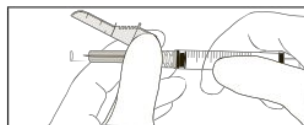


REMARQUE : enclenchez le mécanisme de protection en éloignant la seringue de vous-même et de toute autre personne. Après avoir entendu un déclic, assurez-vous visuellement que l'embout de l'aiguille est entièrement recouvert.

Instructions pour l'aiguille de sécurité Terumo SurGuard®

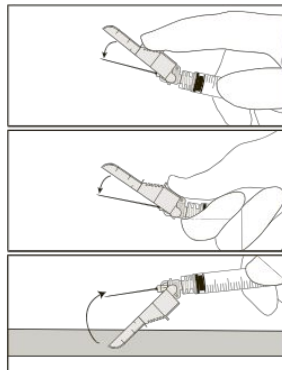
Pour chacune des deux seringues :

- Retirez doucement l'aiguille et la seringue de l'emballage.
- Retirez le capuchon protecteur à l'extrémité du cylindre de la seringue.
- Resserrez l'aiguille à la seringue en ayant recours à des mesures aseptiques. Tenez la base de l'aiguille, plutôt que la gaine, et tournez la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre.
- Déplacez le protège-aiguille à l'écart de l'aiguille, vers le cylindre de la seringue, à l'angle indiqué. Retirez ensuite le capuchon de l'aiguille.
- Tout en maintenant la seringue avec l'aiguille pointée vers le haut, appuyez doucement sur le poussoir jusqu'à ce que le médicament soit dans la partie supérieure de la seringue. Il ne doit pas y avoir d'air dans le cylindre de la seringue.
- Administrez lentement (1-2 minutes/par injection), par voie intramusculaire, dans le muscle fessier.



- Après avoir réalisé l'injection, retirez l'aiguille de la peau et activez d'une main un mécanisme de protection au moyen de l'une des trois méthodes suivantes :

- Activation avec l'index
- Activation avec le pouce
- Activation au moyen d'une surface



L'activation se fait par un déclic audible et/ou tactile et vous pourrez confirmer cela visuellement. Si vous n'êtes pas sûr(e) que le protège-aiguille est entièrement enclenché, recommencez cette étape.

Elimination

Les seringues préremplies sont à usage **unique**.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE477146

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 août 2015

Date de dernier renouvellement : 22 juin 2020

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 09/2025

Date d'approbation du texte : 10/2025